

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 8 月 16 日 (16.08.2001)

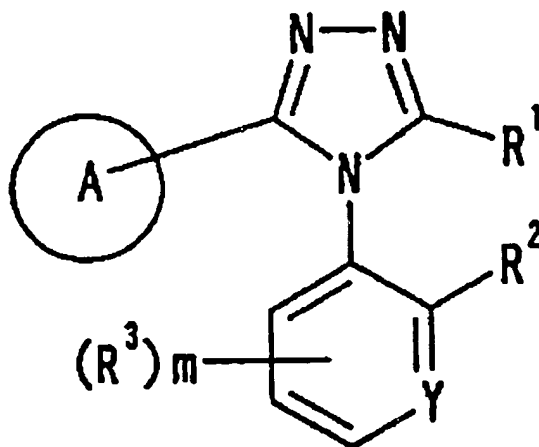
PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/58880 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 239/08, 401/04, 409/04, 403/10, 417/10, A61K 31/4196, 31/427, 31/4427, A61P 7/10, 13/12 (74) 代理人: 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/00668 (81) 指定国 (国内): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) 国際出願日: 2000 年 2 月 8 日 (08.02.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鈴木健師 (SUZUKI, Takeshi) [JP/JP]. 戸部貴彦 (TOBE, Takahiko) [JP/JP]. 村上 猛 (MURAKAMI, Takeshi) [JP/JP]. 田原敦生 (TAHARA, Atsuo) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL TRIAZOLE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 新規なトリアゾール誘導体



(1)

(57) Abstract: Triazole derivatives represented by the general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof; and arginine vasopressin V_{1A} receptor antagonists containing both as the active ingredient wherein A is an optionally substituted benzene or thiophene ring; Y is N or CH; R¹ is hydrogen or alkyl; and R² and R³ are each hydrogen, halogeno, amino, or other substituent.

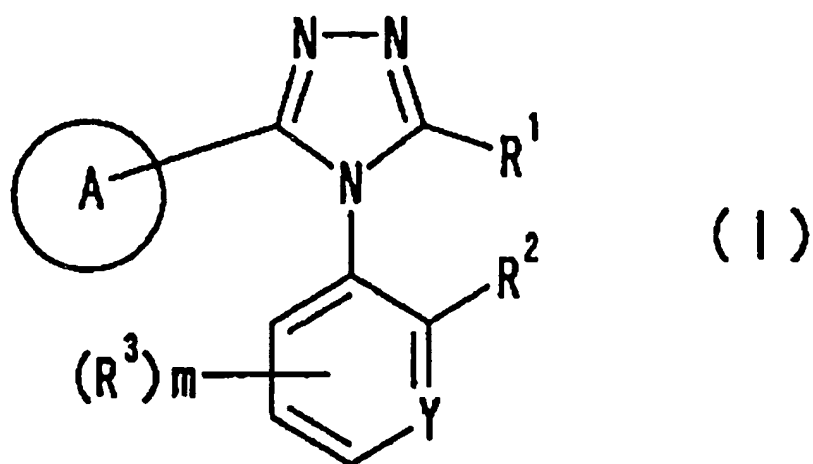
[続葉有]

WO 01/58880 A1



(57) 要約:

下記一般式(1)で示されるトリアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩、及びそれらを有効成分とするアルギニンバソプレッシンのV_{1a}受容体拮抗剤を提供する。



(A) は、置換されてもよいベンゼン環又はチオフェン環
Y は、N 又は CH、
R₁ は、水素又はアルキル基を、
R₂、R₃ は、₂、₃ は、水素、ハロゲン、アミノ基等の置換基を表す。

明 細 書

新規なトリアゾール誘導体

技術分野

本発明は、医薬、特に新規なトリアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩、及びそれらを有効成分とするアルギニンバソプレシンの V_{1A} 受容体拮抗剤に関する。

背景技術

糖尿病性腎症は糖尿病の三大合併症の一つであり、臨床的には微量アルブミン尿、蛋白尿、腎機能障害、高血圧及び浮腫などの徴候を示し、最終的には腎不全に陥ることが多い。この糖尿病性腎症は早期においては比較的緩徐に進行し、その病変も可逆的であると言われているが、蛋白尿が陽性となる顕性期になると病変は不可逆性となり、急速な腎機能の低下を起し末期腎不全に到るとされている。現在では微量アルブミン尿の測定等により蛋白尿が陽性となる以前に病態の診断が可能となり、腎症進行阻止の方策として病変の可逆性がある早期に積極的な治療が実施されるべきであると考えられている。

糖尿病患者や糖尿病モデル動物において血漿中のアルギニンバソプレシン（以下、AVP と記載する。）濃度が上昇することが報告されており (Diabetes, 38 (1989), 54-57)、また、AVP の V_{1A} 受容体を介した腎臓での生理作用としては、輸出細胞脈の直接的な収縮作用 (Am. J. Physiol. 256 (1989), F274-F278) 及びプロスタグランジン E_2 類の合成亢進作用 (J. Hypertens. 11 (1993), 127-134) を介した輸入細胞脈の拡張による腎臓糸球体内圧の上昇、腎臓メサングウム細胞増殖、肥大及び細胞外マトリクス蓄積作用を有する (Am. J. Physiol. (1988), F898-F906) ことが明らかにされており、糖尿病性腎症の病態の発症及び進行と密接に関連していることが示唆される。又、 V_{1A} 受容体選択的拮抗薬である OPC-21268 (EP 382185 号公報実施例 141 の化合物) が実際に NIDDM 患者のアルブミン尿を改善したとの臨床報告もなされている (Arzneim. Forsch. 46 (1996), 875-878)。以上より、 V_{1A} 受容体拮抗剤

が糖尿病性腎症の有効な予防及び治療剤となりうることが期待される。

又、最近 AVP は血管平滑筋に発現する V_{1A} 受容体を介して血管透過性亢進因子（別名、血管内皮成長因子）の産生を強力に促進する（Eur. J Pharmacol. 368 (1999), 89-94）ことが明らかになったことから、糖尿病性網膜症や腎症、動脈硬化症等の種々の疾患における血管病変の成立過程への関与が指摘されている（Biochimica et Biophysica Acta 1243 (1995), 195-202）。従って、 V_{1A} 受容体拮抗剤は種々の疾患における血管病の予防及び治療に有用である。

一方、 V_2 受容体拮抗剤は水利尿作用を有することが知られており、浮腫を伴う腎疾患には V_{1A} 及び V_2 両受容体に対して拮抗活性を有する化合物が好ましく、このような化合物として例えば、国際公開 WO95/03305 及び WO95/06035 に記載されたベンズアゼピン誘導体が知られている。しかしながら、浮腫等を伴わない疾患、例えば口渇や多尿等の症状を有する糖尿病性腎症においては、選択的 V_{1A} 受容体拮抗剤がより好ましいと考えられる。

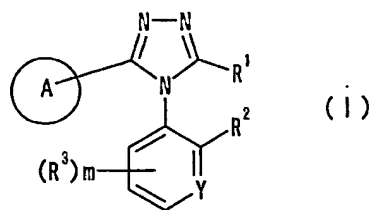
又、AVP にアミノ酸配列が非常に類似し、かつ同じく視床下部一下垂体系にて生合成されるペプチドホルモンとしてオキシトシンが知られており、ある種の AVP 受容体拮抗剤がこのオキシトシン受容体にも拮抗して子宮収縮や射乳等の生理作用に対して阻害を引き起こすことが知られている。

従って、糖尿病性腎症あるいは種々の疾患における血管病等の、浮腫を伴わない疾患に対しては、 V_2 受容体及びオキシトシン受容体に対して V_{1A} 受容体選択的で、かつ、より強力な拮抗活性を有する化合物が良好な治療剤となることが期待される。

以上のような背景のもとに、本発明の発明者らは、選択的でかつ高い V_{1A} 受容体親和性を有する化合物のスクリーニングを進めてきた結果、ある種の特定のトリアゾール誘導体が上記の条件を満たすことを見出し、本発明を完成した。

発明の開示

本発明は、下記一般式（I）で示されるトリアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体を含有することを特徴とする医薬組成物であり、特にはバソプレシン V_{1A} 受容体拮抗剤に関する。



(式中の記号は以下の意味を有する。)

A 環：a) ハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキル基若しくは $-X-R^4$ で示される基から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環、又は、

b) アリール基で置換されていてもよいチオフェン環、

R^1 ：水素原子又は低級アルキル基、

R^2 ：水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルキニル基、又は、置換されていてもよいアミノ基

R^3 ：水素原子、ハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル、 $-O-$ 低級アルキル基、又は R^2 基と一体となってシクロアルキル環を形成してもよい

Y：CH 又は N

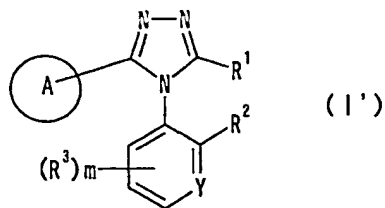
X：単結合、 $-NH-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CS-NH-$ 、 $-(CH_2)_k-O-$ 、又は、 $-O-(CH_2)_k-$ 基

R^4 ：低級アルキル又はアリール基で置換されていてもよいアリール基；低級アルキル基で置換されていてもよい 5 乃至 6 員ヘテロアリール基；低級アルキル基で置換されていてもよい 3 乃至 8 員飽和ヘテロ環基；

m：1～3 の整数

k：0～5 の整数)

また、本発明は、下記一般式 (I') で示されるトリアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩に関する。



(式中の記号は以下の意味を示す。)

A環：a)ハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキル基若しくは $-X-R^4$ で示される基から選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環、又は、

b)アリール基で置換されていてもよいチオフェン環、

R^1 ：水素原子又は低級アルキル基、

R^2 ：水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルキニル基、又は、置換されていてもよいアミノ基

R^3 ：水素原子、ハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオメチル、低級アルキル、 $-O-$ 低級アルキル基、又は R^2 基と一体となってシクロアルキル環を形成してもよい

Y：CH又はN

X：単結合、 $-NH-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CS-NH-$ 、 $-(CH_2)_k-O-$ 、又は、 $-O-(CH_2)_k-$ 基

R^4 ：低級アルキル又はアリール基で置換されていてもよいアリール基；低級アルキル基で置換されていてもよい5乃至6員ヘテロアリール基；低級アルキル基で置換されていてもよい3乃至8員飽和ヘテロ環基；

m：1～3の整数

k：0～5の整数

但し、A環がビフェニル基で R^1 基がメチル基、YがCH、mが1、 R^3 基が水素原子、且つ、 R^2 基がメトキシ基である化合物を除く。）

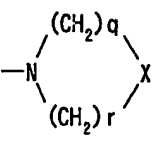
本発明に係るトリアゾール誘導体について更に説明する。

本発明において好ましい化合物とは、上記一般式(I)及び(I')において、

R²基が、

1) 式 $-R^5$ 、 $-O-(CH_2)_p-R^5$ 、 $-NH-(CH_2)_p-R^5$ 、 $-CO-(CH_2)_p-R^5$ 、 $-CO-O-(CH_2)_p-R^5$ 及び $-CO-NH-(CH_2)_p-R^5$ で示される基から選択される置換基を有する、アルコキシ、低級アルキル又は低級アルキニル基；

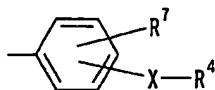
〔ここで、R⁵は i) 水素原子、又は、ii) アリール、5乃至6員ヘテロアリール若しくは3乃至8員飽和ヘテロ環基（これらの環基は更にハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、低級アルキル、 $-O$ -低級アルキル、 $-COO$ -低級アルキル、 $-CO$ -3乃至8員飽和ヘテロ環、 $-CO$ -3乃至8員飽和ヘテロ環-3乃至8員飽和ヘテロ環、 $-CO$ -3乃至8員飽和ヘテロ環-低級アルキル、アリール、5乃至6員ヘテロアリール、又は、低級アルキル基で置換されていても良い3乃至8員飽和ヘテロ環基、で置換されていてもよい）であり、pは0～4の整数である〕；或いは、

2) 式  で示される基；

（ここで、Xは $CH-R^6$ 、 $N-R^6$ 、O又はSであり、R⁶は低級アルキル、 $-O$ -低級アルキル、 $-COO$ -低級アルキル、 $-CO$ -3乃至8員飽和ヘテロ環-低級アルキル、アリール、5乃至6員ヘテロアリール又は3乃至8員飽和ヘテロ環基であり、q、rは1～3の整数である）；

であるトリアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩であり、

また、A環が式

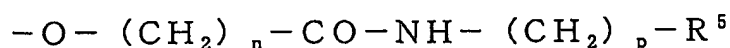
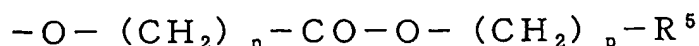
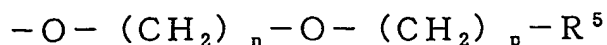


（ここで、X、R⁴は前記の通りであり、R⁷は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ又は低級アルキル基）

で示される基であるトリアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。

本発明において更に好ましい化合物は、YがCHで、R²基が以下の式で示さ

れる基から選択される基であるトリアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。



(ここで、 R^5 、 p は前記の通りであり、 n は1～12の整数である)

本発明において最も好ましい化合物は、A環が4-ピフェニル環であり、 R^1 がメチル基であり、 R^2 が $-O-(CH_2)_n-R^5$ で示される基であるトリアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩であり、又、具体的には以下の化合物が挙げられる。8. 4-(2-ベンジルオキシフェニル)-3-(4'-ピフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール、4-{2-[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ペンチルオキシ]フェニル}-3-(4'-ピフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール、4-{2-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ヘキシルオキシ]フェニル}-3-(4'-ピフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール、4-{2-[7-(4-メチルピペラジン-1-イル)ヘプチルオキシ]フェニル}-3-(4'-ピフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール、4-{2-[8-(4-メチルピペラジン-1-イル)オクチルオキシ]フェニル}-3-(4'-ピフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール、4-{2-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ヘキシルオキシ]-6-メチルフェニル}-3-(4'-ピフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール、4-{2-[6-(4-メチルホモピペラジン-1-イル)ヘキシルオキシ]-6-メチルフェニル}-3-(4'-ピフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール、4-[2-(6-ピペリジノヘキシルオキシ)フェニル]-3-(4'-ピフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール、4-{2-[6-(4-ピペリジノピペリジン-1-イル)}

ヘキシルオキシ] フェニル} - 3 - (4'-ピフェニル) - 5 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール、4 - {2 - [6 - (4 - ピペリジノピペリジン - 1 - イル) ヘキシルオキシ] - 6 - メチルフェニル} - 3 - (4'-ピフェニル) - 5 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール、4 - {2 - [4 - (4 - ピペリジル) プトキシ] フェニル} - 3 - (4'-ピフェニル) - 5 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール、4 - {2 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニルフェニル] メトキシ - 6 - メチルフェニル} - 3 - (4'-ピフェニル) - 5 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール、4 - {2 - [4 - (4 - ピペリジノピペリジン - 1 - イル) カルボニルフェニル] メトキシ - 6 - メチルフェニル} - 3 - (4'-ピフェニル) - 5 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール、4 - {2 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニルフェニル] メトキシフェニル} - 3 - (4'-ピフェニル) - 5 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール、又は、4 - {2 - [3 - (3 - ピリジル) プロピル] フェニル} - 3 - (4'-ピフェニル) - 5 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール。

なお、本明細書の一般式の基の定義において「低級」とは、特に断らない限り、炭素数 1 ～ 6 個を有する直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル基」とは炭素数が 1 ～ 6 個のアルキル基であり、具体的に例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル基又はイソプロピル基等のこれらの構造異性体であり、好ましくは炭素数 1 ～ 4 個のアルキル基であり、更に好ましくはメチル又はエチル基である。

「低級アルキニル基」は、炭素数が 2 ～ 6 個のアルキニル基であり、具体的には、エチニル基、1 - プロピニル基、1 - ブチニル基、1 - ペンチニル基、1 - ヘキシニル基又は 1 - メチル - 2 - プロピニル基等のこれらの構造異性体であり、好ましくはエテニル基である。

また、「アルコキシル基」とは、炭素数 1 ～ 12 のアルコキシル基であり、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプタノキシ基、オクタノキシ基、ノナノキシ基、デカノキシ基、ウンデカノキシ基、ドデカノキシ基、或いはこれらと同じ炭素数を

有する分岐アルコキシル基を含む。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨード原子が挙げられる。

「アリール」とは炭素数 6 乃至 14 個の芳香族環であって置換基を有していてもよく、具体的にはベンゼン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン基等が挙げられ、好ましくはベンゼンである。

「5 乃至 6 員ヘテロアリール」とは N、O 又は S 原子を 1 乃至 4 個有する 5 又は 6 員芳香族環であって置換基を有していてもよく、具体的には、フラン、ピロール、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、テトラゾール等が挙げられる。

「3 乃至 8 員飽和ヘテロ環」とは O 又は S 原子を含んでいても良い N 原子 1 乃至 3 個を有する 3 乃至 8 員の飽和単環であって、具体的に例えば、アゼピン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン等が挙げられる。

R²基の「置換されていてもよいアルコキシル基」、「置換されていてもよいアルキル基」及び「置換されていてもよいアルキニル基」の置換基としては、アリール、5 乃至 6 員ヘテロアリール若しくは 3 乃至 8 員飽和ヘテロ環基、或いはこれらの環基が $-O-(CH_2)_p-$ 、 $-NH-(CH_2)_p-$ 、 $-CO-(CH_2)_p-$ 、 $-CO-O-(CH_2)_p-$ 、 $-CO-NH-(CH_2)_p-$ 基 (p は 0 ~ 4 の整数) を介して置換している基、その他、ハロゲン原子、アミノ、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、 $-O-$ 低級アルキル、 $-NH-$ 低級アルキル、 $-N-$ ジー低級アルキル、 $-CO-$ 低級アルキル、 $-COOH$ 、 $-COO-$ 低級アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONH-$ 低級アルキル基が挙げられる。ここで、アリール、5 乃至 6 員ヘテロアリール及び 3 乃至 8 員飽和ヘテロ環基は更に置換基を有していてもよい。これらの環基の置換基としては通常用いられる置換基であればいずれでもよく、例えば、低級アルキル (該低級アルキルはハロゲン原子、 $-O-$ 低級アルキル、 $-COOH$ 、アミノ、 $-NH-$ 低級アルキル及び $-N-$ ジー低級アルキル基からなる群より選択される 1 乃至 4 個の置換基で置換されていてもよい)、ハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O-$ 低級アルキル、 $-COOH$ 、 $-COO-$ 低級アルキル、 $-CO-$ 3 乃

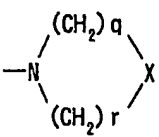
至8員飽和ヘテロ環、 $-\text{CO}-$ 3乃至8員飽和ヘテロ環-3乃至8員飽和ヘテロ環、 $-\text{CO}-$ 3乃至8員飽和ヘテロ環-低級アルキル、 $-\text{NH}-$ 低級アルキル、 $-\text{N}-$ ジ-低級アルキル、 $-\text{S}-$ 低級アルキル、 $-\text{SO}-$ 低級アルキル、 $-\text{SO}_2-$ 低級アルキル、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}-$ 低級アルキル、アリール、5乃至6員ヘテロアリール又は低級アルキル基で置換されていてもよい3乃至8員飽和ヘテロ環基が挙げられ、1乃至3個の置換基を有していてもよい。

「置換されていてもよいアルコキシル基」、「置換されていてもよいアルキル基」及び「置換されていてもよいアルキニル基」の置換基として好ましいのは、式 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{R}^5$ 、 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_p-\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{R}^5$ 又は $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{R}^5$ で示される基である。（ここで、 R^5 は i) 水素原子、又は、ii) アリール、5乃至6員ヘテロアリール若しくは3乃至8員飽和ヘテロ環基（これらの環基は更にハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、低級アルキル、 $-\text{O}-$ 低級アルキル、 $-\text{COO}-$ 低級アルキル、 $-\text{CO}-$ 3乃至8員飽和ヘテロ環、 $-\text{CO}-$ 3乃至8員飽和ヘテロ環-3乃至8員飽和ヘテロ環、 $-\text{CO}-$ 3乃至8員飽和ヘテロ環-低級アルキル、アリール、5乃至6員ヘテロアリール、又は、低級アルキル基で置換されていてもよい3乃至8員飽和ヘテロ環基、で置換されていてもよい）であり、 p は0～4の整数である）

この様な「置換されていてもよいアルコキシル基」の具体的な例としては、以下のようなものが挙げられる。フェニルアルコキシ基、（4-アルキルピペラジン-1-イルカルボニル）フェニルアルコキシ基、（4-ピペリジノピペリジノカルボニル）フェニルアルコキシ基、（ピペリジノカルボニル）フェニルアルコキシ基、（4-アルキルピペラジン-1-イルカルボニル）アルコキシ基、（4-ピペリジノピペリジノカルボニル）アルコキシ基、（ピペリジノカルボニル）アルコキシ基、（モルホリノカルボニル）アルコキシ基、（アルコキシカルボニル）アルコキシ基、（ヒドロキシカルボニル）アルコキシ基、〔（4-アルキルピペラジン-1-イル）アルキルアミノカルボニル〕アルコキシ基、〔4-（ピリミジン-2-イル）ピペラジン-1-イル〕アルコキシ基、〔4-（2-ピリ

ジル) ピペラジン-1-イル] アルコキシ基、(4-アルキルピペラジン-1-イル) アルコキシ基、(4-アルキルホモピペラジン-1-イル) アルコキシ基、(4-ピペリジノピペリジノ) アルコキシ基、[(ピペリジニル-1-イル) アルキルアミノ] アルコキシ基、ピペリジノアルコキシ基、ピペリジルアルコキシ基、モルホリノアルコキシ基、ピリジルアルコキシ基、イミダゾリルアルコキシ基、(2-アミノフェノキシ) アルコキシ基、ヒドロキシアルコキシ基、等が挙げられる。

R²基の「置換されていてもよいアミノ基」とは低級アルキル基で置換されているアミノ基でもよく、また、置換基と共にN原子を含む飽和ヘテロ環を形成していてもよい。好ましくは、

式  で示される基である。ここで、XはCH-R⁶、N-R⁶、O又はSであり、R⁶は低級アルキル、低級アルキル-O-、低級アルキル-O-CO-、低級アルキル-3乃至8員飽和ヘテロ環-CO-、アリール、5乃至6員ヘテロアリール又は3乃至8員飽和ヘテロ環基であり、q, rは1~3の整数である。

R²基とR³基が一体となって形成されるシクロアルキル基としては、具体的には、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。

A環が-X-R⁴で示される基で置換されたフェニル基の場合の具体的な例としては以下のようなものが挙げられる。

フェノキシフェニル基、フェニルアルコキシフェニル基、(2-ピフェニル)カルボニルアミノフェニル基、低級アルキル基で置換されていてもよいピフェニル基、低級アルキル基で置換されていてもよいフリルカルボニルアミノフェニル基、ピフェニル基、ピペリジノフェニル基、(ピペリジノアルコキシ)フェニル基、置換基を有してもよいピロリジニルフェニル基、置換基を有してもよいイミダゾリルフェニル基、置換基を有してもよいチアゾリルフェニル基、モ

ルホリノフェニル基、（モルホリノアルコキシ）フェニル基、低級アルキル基で置換されていてもよいフェニルウレイレンフェニル基、低級アルキル基で置換されていてもよいフェニルチオウレイレンフェニル基、フェノキシフェニル基、フェニルチオフェニル基等が挙げられる。

本発明化合物は、無機酸又は有機酸と塩を形成することができる場合があり、それらの塩も V_1 作用阻害作用を有する。好適な塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸若しくはリン酸等の鉱酸との塩、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸との塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基との塩、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン等の有機塩基との塩、リジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩等を挙げることができる。又、低級アルキルハライド、低級アルキルトリフラート、低級アルキルトシラート又はベンジルハライド等との反応で4級アンモニウム塩を形成することもできるが、4級アンモニウム塩としては、ヨウ化メチル又はベンジルクロリド等との塩が好ましい。

本発明化合物には、不斉炭素原子に基づく光学異性体、二重結合やシクロヘキサン環に基づく幾何異性体が存在する場合があり、2以上の不斉炭素原子を有するときは、更に、ジアステレオ異性体が存在する。本発明には、これらの各種異性体の単離されたもの及びこれら異性体の混合物が含まれる。又、本発明化合物には、水和物、各種溶媒和物、また互変異性体等が含まれる。さらに、本発明化合物には結晶多形を有する化合物もあり、本発明化合物にはそれらの結晶形がすべて包含される。

本発明に係る医薬の有効成分である化合物は、一般式（I）において、A環基が4-ピフェニル基で、 R^1 基がメチル基、YがCH、mが1、 R^3 基が水素原子、且つ R^2 基がメトキシ基のものを除き新規である。上記の式（I）に於いてA環基が4-ピフェニル基で、 R^1 基がメチル基、YがCH、mが1、 R^3 基が水素原子、且つ R^2 基がメトキシ基の化合物は、ラポテスト社（ドイツ国フライペルグ

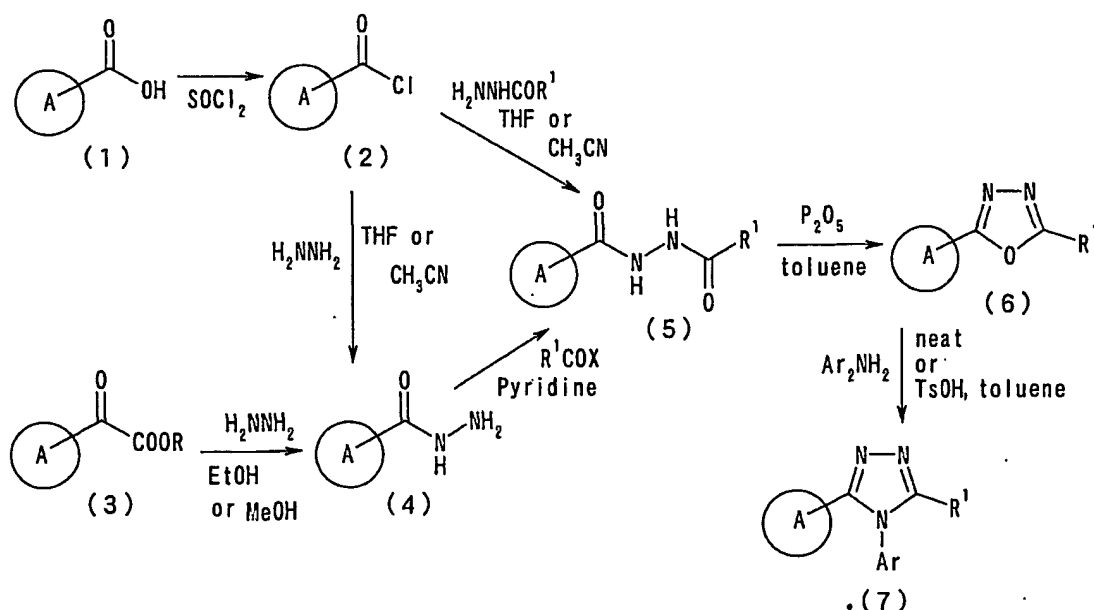
市) により合成されたのもで、このものは、ラボテスト社より請求により入手可能なものである。

(製造法)

以下本発明に係る化合物の製造法について説明する。

基本骨格である 3, 4-ジアリール置換-5-置換-1, 2, 4-トリアゾール誘導体 (7) は、通常下記に示す 2 つの方法により製造することができる。

先ず、第 1 の方法としては、下式に示すように芳香族カルボン酸 (1) を塩化チオニルなどで活性化した芳香族カルボン酸クロリドとしてテトラヒドロフランやアセトニトリル等の不活性溶媒中で縮合するか、或いは、芳香族カルボン酸エステルを 10 等量のヒドラジンとアルコール中で反応させることにより得た酸ヒドラジド (4)、を無水酢酸などのアシル化剤とピリジンなどの有機塩基の存在下で縮合させるか、または、芳香族カルボン酸クロリド (2) を直接酸ヒドラジドと反応させることによりジアシルヒドラジン (5) を得、かくして得たジアシルヒドラジン (5) を五酸化リンなどの脱水剤の存在下で環化反応させ、1, 3, 4-オキサゾール (6) を得、これをアニリン誘導体と無溶媒で加熱、或いはトシル酸等の酸触媒の存在下でトルエンなどの溶媒中で加熱還流することで目標とする 1, 2, 4-トリアゾール誘導体 (7) を得ることができる。

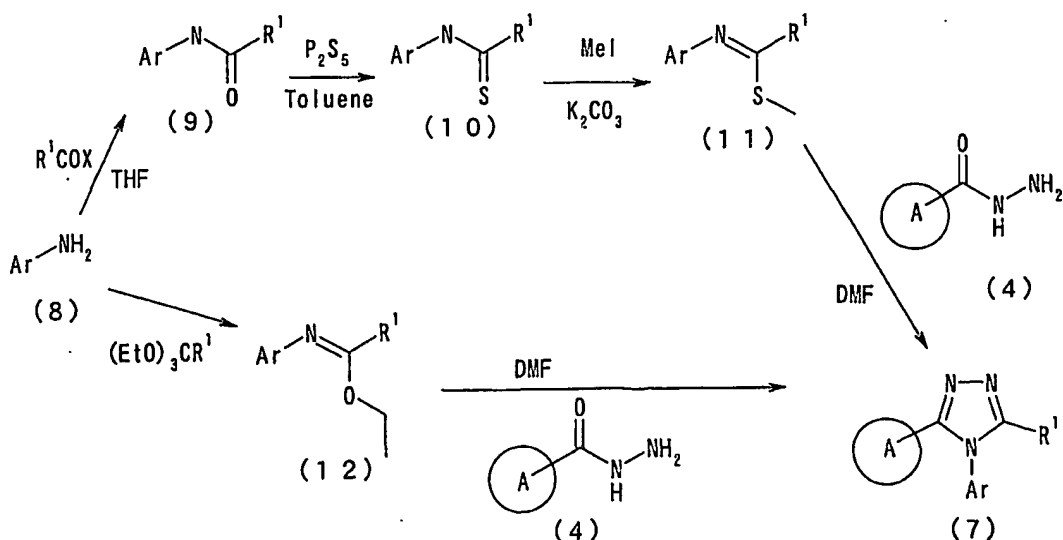


なお、1, 3, 4-オキサジアゾール (6) の製造方法については、

E. Klinsberg, J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 5786-5789 に記載されているので必要に応じ参照されたい。

また、加熱還流の際に使用する酸触媒としては、トシル酸以外にメシル酸、カンファースルホン酸等が使用でき、溶媒としては、トルエン以外にキシレン、モノまたはジクロロベンゼン等が使用できる。

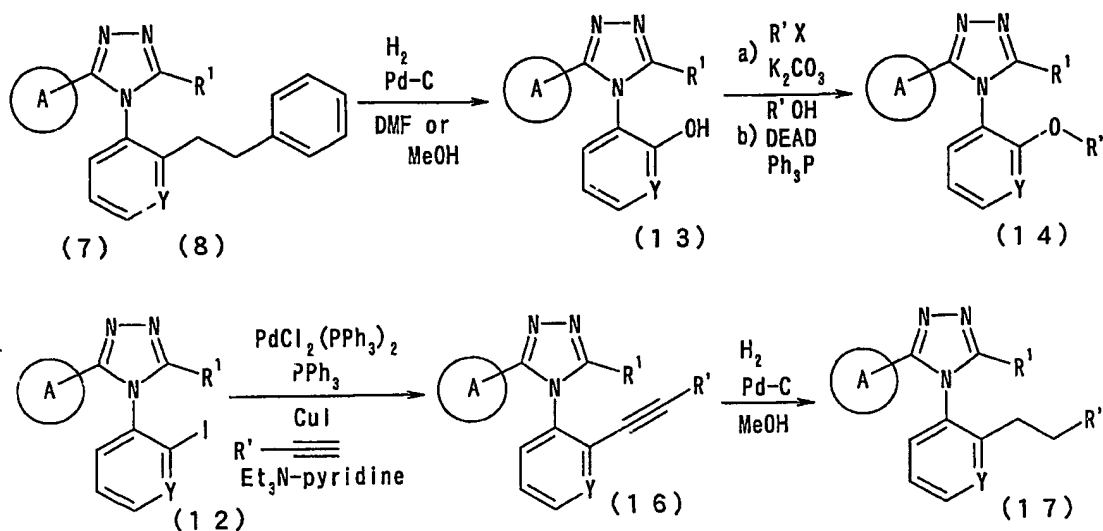
第2の方法としては、下式に示したようにアニリン誘導体(8)を無水酢酸などのアシル化剤とテトラヒドロフラン等の有機溶媒中で縮合させてアニリド(9)を得、これをトルエンなどの有機溶媒中で五硫化リンを用いてチオアミド化してチオアミド(10)を得、かくして得たチオアミド(10)をヨウ化メチルでS-メチルチオイミデート(11)として、これを酸ヒドラジド(4)とジメチルホルムアルデヒド(以下DMFと称することもある)中120℃で加熱反応させ、1, 2, 4-トリアゾール誘導体(7)を得るか、或いは化合物(8)をオルト酸エステルと加熱させてO-アルキルイミデート(12)とし、これを酸ヒドラジド(4)と上記と同様に反応させて、1, 2, 4-トリアゾール誘導体(7)を得ることができる。酸ヒドラジド(4)との反応は、溶媒としては、DMF以外にジメチルアセトアミド、DMSO、1-メチル-2-ピロリドン等が好適に使用される。



次に、 R^2 基等の側鎖の変換方法について説明する。

側鎖の変換方法としては、下式に示す方法が挙げられる。即ち、ペンジルオキ

シ誘導体(7)を接触還元にて、脱ペンジル化して、フェノール誘導体化合物(13)を得て、これにアルキルハライド、アルキルスルホネートまたはアルコールとの光延反応で、アルキル基を導入し、アルコキシフェニルトリアゾール誘導体(14)を得る。また、アルキレンジハライドとフェノール誘導体化合物(13)とを反応させて、ハロゲノアルコキシフェニルトリアゾール誘導体とし、これをアミンとの置換反応に付すことによりアミノアルコキシフェニルトリアゾール誘導体を得る。また、ヨウ素体(15)を、園頭反応($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI , PPh_3 , アセチレン/ Et_3N -ピリジン)に付して、アルキレン誘導体(16)を得て、これを接触還元に付すことで、アルキルフェニルトリアゾール誘導体(17)を得る。



なお、本発明化合物には前記のごとく、ラセミ体、光学活性体、ジアステレオマー等の異性体が単独であるいは混合物として存在する場合がある。ラセミ化合物は適当な原料化合物を用いることにより、あるいは一般的なラセミ分割法(例えば、一般的な光学活性酸(酒石酸等)とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法。)により立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。又、ジアステレオマーの混合物は常法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。

産業上の利用可能性

本発明化合物は、AVPの V_2 受容体及びオキシトシン受容体と比べて、 V_{1A} 受容

体に選択的な拮抗活性を有し、例えば、血管拡張作用、血圧降下作用、心機能亢進作用、心筋細胞肥大抑制作用、血管平滑筋細胞収縮／増殖／肥大抑制作用、腎臓メサングウム細胞収縮／増殖／肥大抑制作用、腎臓細胞外マトリクス蓄積抑制作用、血小板凝集抑制作用、血管透過性因子（血管内皮増殖因子）産生抑制作用等を有する。

又、本発明化合物の AVP 受容体に対する作用は V_{1A} 受容体選択的であるため、 V_2 受容体拮抗に基づく水利尿作用、あるいはオキシトシン受容体拮抗に基づく子宮収縮等の作用を伴うことなく、AVP の V_{1A} 受容体が関与する諸疾患の治療に用いることができ、例えば、血管拡張剤、降圧剤、抗心不全剤、抗腎不全剤、抗血小板凝集抑制剤、として有用であり、高血圧、心不全、腎疾患、脳血管障害、糖尿病、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、各種虚血性疾患、循環不全、動脈硬化、月経困難症、胃潰瘍、悪心、嘔吐、失神、悪性腫瘍、癌、腎機能障害等の予防及び治療に有効である。特に、糖尿病性腎症の予防及び治療に有用である。

又、本発明化合物は、経口吸収性に優れ、かつ、生体内で代謝を受けにくく持続性が良好である。

以下に本発明化合物の有する薬理作用について実験例により説明する。

(1) ヒト V_{1A} 受容体発現細胞膜標本を用いた受容体結合試験

ヒト V_{1A} 受容体発現細胞の作製は Thibonnier らの方法 (J. Biol. Chem. 269 (1994), 3304-3310) に準じて行った。 $[^3H]$ AVP (0.5 nM) とヒト V_{1A} 受容体発現細胞膜標本を種々の濃度の被験薬剤と混和してインキュベーションを行った。アッセイは全量 250 μ l で、アッセイバッファーは 10 mM 塩化マグネシウム及び 0.1% ウシ血清アルブミンを含む 50 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH = 7.4) で行い、インキュベーション時間は 25℃、1 時間で行った。インキュベーション終了後セルハーベスターを用いて吸引濾過を行い、ガラスフィルター (GF/B) を通過させることによって、遊離リガンドと余分の緩衝液を取り除いてガラスフィルターに膜標本と結合した標識リガンドをトラップした。このガラスフィルターを十分乾燥させた後、液体シンチレーション用カクテルと混合し、液体シンチレーションカウンターにて放射活性を計測した。被験薬剤の膜標本に対する $[^3H]$ AVP の特異的結合を 50% 抑制す

る濃度(IC₅₀ 値)は被験薬剤の置換曲線の回帰分析から求めた。阻害定数(K_i 値)は $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_d)$ から求めた ([L]は³H]AVP の濃度、K_d は飽和結合実験から Scatchard plot 分析から求めた値)。上記で算出された K_i 値の負対数をとって pK_i 値とした。

その結果、本発明の実施例化合物は pK_i 値 6.0~9.1 の範囲でヒト V_{1A} 受容体に対して良好な親和性を示した。

(2) ラット肝臓膜標本を用いた V_{1A} 受容体結合試験

ラット肝臓膜標本の作製は Nakamura らの方法 (J. Biol. Chem. 258 (1983), 9283-9289) に準じて行った。³H]AVP (0.5 nM) とラット肝臓膜標本を種々の濃度の被験薬剤と混和してインキュベーションを行った。アッセイは全量 250 μl で、アッセイバッファーは 10 mM 塩化マグネシウム及び 0.1% ウシ血清アルブミンを含む 50 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH = 7.4) で行い、インキュベーション時間は 25℃、1 時間で行った。インキュベーション終了後セルハーベスターを用いて吸引濾過を行い、ガラスフィルター (GF/B) を通過させることによって、遊離リガンドと余分の緩衝液を取り除いてガラスフィルターに膜標本と結合した標識リガンドをトラップした。このガラスフィルターを十分乾燥させた後、液体シンチレーション用カクテルと混合し、液体シンチレーションカウンターにて放射活性を計測した。被験薬剤の膜標本に対する³H]AVP の特異的結合を 50% 抑制する濃度(IC₅₀ 値)は被験薬剤の置換曲線の回帰分析から求めた。阻害定数(K_i 値)は $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_d)$ から求めた ([L]は³H]AVP の濃度、K_d は飽和結合実験から Scatchard plot 分析から求めた値)。上記で算出された K_i 値の負対数をとって pK_i 値とした。

その結果、本発明の実施例化合物はラット V_{1A} 受容体に対して良好な親和性を示した。

(3) 無麻酔ラットにおける V_{1A} 受容体拮抗作用 (経口投与)

雄性 Wistar ラットをペントバルビタールナトリウム (60 mg/kg 腹腔内投与) で麻酔し、左総頸動脈に血圧測定用のポリエチレンチューブを挿入した。ラットを個別ケージに収容し、1-2 日の回復期の後、実験に使用した。血圧は動脈チューブより圧カトランスデューサーを介して無麻酔、無拘束下で測定した。ラットに

AVP (30 mU/kg)を静脈内投与して、その時の血圧上昇を測定した。被験薬剤を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁して経口投与し、AVPによる昇圧反応を測定した。被験薬剤投与前のAVPによる昇圧反応を100%とし、被験薬剤投与後のAVPによる昇圧反応の抑制率を経時的に観察し V_{1A} 受容体拮抗作用とした。

この結果、本発明化合物は、強力かつ持続的な V_{1A} 受容体拮抗活性を示した。

一般式 (I) 及び (I') で示される化合物や製薬学的に許容されるその塩または水和物等の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、年齢、性別、体重等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定されるが、通常成人1日当たり経口で0.1～500mgであり、これを1回あるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。

組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような可溶化乃至は溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例え

ば精製水、エチルアルコールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の、溶液剤、懸濁剤、及び乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）の様な界面活性剤等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化乃至溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合、又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

発明を実施する為の最良の形態

以下、実施例を掲記し、本発明を更に詳細に説明する。なお、本発明が実施例の化合物のみに限定されないことはいうまでもない。さらに、本発明で使用される原料が新規な場合は参考例として説明する。

実施例 1

4-（2-メトキシフェニル）-3-（4'-ピフェニル）-1, 2, 4-トリアゾール（化合物番号 22）

3-（4'-ピフェニル）-1, 3, 4-オキサジアゾール（538 mg）と
o-アニシジン（6 ml）を無溶媒で 150℃で 12 時間加熱した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、表題化合物を茶色固形物として 95 mg（12%）得た。得られた化合物の NMR データは以下の通りである。

3.63(3H, s), 7.11(1H, t, J=7.5Hz), 7.25(1H, d, J=8.4Hz), 7.35-7.57(7H, m), 7.67-7.69(4H, m), 8.72(1H, s)

参考例 1

N-(2-ベンジルオキシフェニル)アセトアミド

無水酢酸 (20 ml) を 2-アミノフェノール (10.91 g) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に室温下加え、30分攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え、結晶を濾取した。この結晶、ベンジルブロミド (18.8 g)、および炭酸カリウム (30.0 g) のアセトニトリル (300 ml) 混合液を 70℃で終夜攪拌した。反応液を濾過後、残渣に酢酸エチルを加え、これを水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、表題化合物を白色固形物として 22.64 g (94%) 得た。このものの物性は以下の通りである。

FAB-MS m/z : 242 (M^+H).

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.15 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.92-7.05 (3H, m), 7.35-7.48 (5H, m), 7.76 (1H, br s), 8.30-8.40 (1H, m).

参考例 2

N-(2-ベンジルオキシフェニル)-S-メチルアセトチオイミデート

N-(2-ベンジルオキシフェニル)アセトアミド (22.55 g)、五硫化リン (23.0 g) のトルエン (300 ml) 混合液を 70℃で2時間攪拌した。反応液の上澄み分を分離後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、N-(2-ベンジルオキシフェニル)チオアセトアミドを茶色液体として 11.51 g 得た。これとヨウ化メチル (20.0 g)、炭酸カリウム (30.0 g) のアセトニトリル (300 ml) 混合液を 50℃で3時間攪拌した。反応液を濾過後、残渣に酢酸エチルを加え、これを水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、表題化合物を赤色液体として 16.23 g (64%) 得た。このものの物性は以下の通りである。

FAB-MS m/z : 272 (M^+H).

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.97 (3H, s), 2.46 (3H, s), 4.99 (2H, s), 6.65 (1H, d, $J=10Hz$), 6.90-7.08 (3H, m), 7.28-7.49 (5H, m).

参考例 3

ビフェニル-4-カルボン酸ヒドラジド

ビフェニル-4-カルボン酸エチル (2.26 g)、ヒドラジン・1水和物 (5.0 g) のエタノール (100 ml) 混合液を封管容器中 170 度で終夜攪拌した。反応液を濃縮後酢酸エチルを加え結晶を濾取し、表題化合物を白色固形物として 1.59 g (75%) 得た。このものの物性は以下の通りである。

FAB-MS m/z : 213 (M^+H).

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 4.52 (2H, br s), 7.30-7.60 (3H, m), 7.60-7.90 (4H, m), 7.90-8.00 (2H, m), 9.83 (1H, br s).

実施例 2

4-(2-ペンジルオキシフェニル)-3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール (化合物番号 39)

N-(2-ペンジルオキシフェニル)-S-メチルアセトチオイミデート (300 mg)、4-ビフェニルカルボン酸ヒドラジド (212 mg) のジメチルホルムアミド (DMF, 3 ml) 溶液を 120℃ で 2 時間攪拌した。反応液を濾過後、残渣に酢酸エチルを加え、これを水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、ヘキサン-酢酸エチルで結晶化し表題化合物を白色固形物として 275 mg (66%) 得た。このものの NMR データは以下の通りである。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.31 (3H, s), 4.95 (1H, d, $J=13$ Hz), 5.06 (1H, d, $J=13$ Hz), 6.95-7.15 (4H, m), 7.20-7.60 (14H, m)

実施例 3

2-[3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]フェノール (化合物番号 43)

4-(2-ペンジルオキシフェニル)-3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール (2.78 g)、10%パラジウム-炭素 (0.50 g) の DMF (50 ml) 混合液を室温下、終夜攪拌した。反応液を熱時濾過後、濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、結晶を濾取して、表題化合物を灰色固

形物として (2.05 g) 得た。このものの NMR データは以下の通りである。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.17 (3H, s), 6.95 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.07 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.30-7.53 (7H, m), 7.60-7.65 (4H, m), 10.33 (1H, s)

参考例 4

4-[2-(6-プロモヘキシルオキシ)フェニル]-3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1,2,4-トリアゾール

2-[3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1,2,4-トリアゾール-4-イル]フェノール (1.04 g)、1,6-ジプロモヘキサン (3.90 g)、炭酸カリウム (3.0 g) のアセトニトリル (50 ml) 混合液を 50℃ で 30 分攪拌した。反応液を濾過後、残渣に酢酸エチルを加え、これを水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、表題化合物をアモルファスとして 1.22 g (77%) 得た。

このものの物性は以下の通りである。

FAB-MS m/z : 492 (M^+H).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15-1.35 (4H, m), 1.50-1.65 (2H, m), 1.68-1.90 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.31 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.75-3.99 (2H, m), 7.06 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.15-7.60 (13H, m).

実施例 4

4-{2-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ヘキシルオキシ]フェニル}-3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1,2,4-トリアゾール (化合物番号 54)

4-[2-(6-プロモヘキシルオキシ)フェニル]-3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1,2,4-トリアゾール (0.60 g)、1-メチルピペラジン (200 mg)、炭酸カリウム (2.0 g) のアセトニトリル (20 ml) 混合液を 70℃ で 2 時間攪拌した。反応液を濾過後、残渣にクロロホルム-メタノール (10:1) を加え、これを水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、ヘキサン-酢酸エチルで結晶化し表題化合物を白色固形物として 420 mg (69%) 得た。このも

のNMRデータは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18-1.23 (4H, m), 1.35-1.44 (2H, m), 1.51-1.60 (2H, m), 2.22-2.30 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.42 (6H, brs), 3.80-3.87 (1H, m), 3.91-3.98 (1H, m), 7.02-7.07 (2H, m), 7.17 (1H, dd, $J=1.7\text{Hz}$, 7.7Hz), 7.31-7.56 (10H, m)

実施例 5

4- { 2- [4- (4-ピペリジル) ブトキシ] フェニル } - 3- (4'-ピフェニル) - 5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール (化合物番号 72)

2- [3- (4'-ピフェニル) - 5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] フェノール (440 mg)、4- [4- (1-トリチル) ピペリジル] ブチル トルエンシルホネート (890 mg)、炭酸カリウム (2.0 g) のアセトニトリル (10 ml) 混合液を 80℃ で 3 時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物の N-トリチル体 1.01 g (quant.) を得た。このうち 500 mg を塩酸-エタノール-酢酸エチル中で脱保護して表題化合物を 220 mg (67%) 得た。このものの NMR データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.90-1.75 (11H, m), 2.30 (3H, s), 2.55-2.85 (2H, m), 3.00-3.25 (2H, m), 3.80-4.05 (2H, m), 7.10-7.80 (13H, m), 8.81 (1H, br), 9.05 (1H, br)

実施例 6

4- { 2- [3- (3-ピリジル) プロピル] フェニル } - 3- (4'-ピフェニル) - 5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール (化合物番号 85)

2- [3- (4'-ピフェニル) - 5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] フェノール (220 mg)、3- (3-ピリジル) プロパノール (140 mg)、トリフェニルホスフィン (310 mg) の THF (5 ml) 溶液に、氷冷下アゾジカルボン酸ジエチル (210 mg) を加え、20 分攪拌した。反応液を濃縮後残渣を残してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、ヘキサン-酢酸エチルで結晶化し表題化合物を白色固形物として 156 mg (52%) 得た。このものの NMR データは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75-1.95 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.30-2.60 (2H, m), 3.75-4.00 (2H,

m), 6.95-7.60 (15H, m), 8.30 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=5Hz)

実施例 7

4-(2-{2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルフェニル]エチル}フェニル)-3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1,2,4-トリアゾール (化合物番号 41)

4-(2-ヨウ化フェニル)-3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1,2,4-トリアゾール (1.30 g)、トリエチルアミン (10 ml)、ピリジン (4 ml)、ヨウ化銅 (56 mg)、ジクロロピス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (104 mg) およびトリフェニルホスフィン (780 mg) の混合液を 70℃ で終夜撹拌した。反応液を濾過後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、ヘキサン-酢酸エチルで結晶化し表題化合物をページ粉末として 1.22 g (68%) 得た。このものの NMR データは以下の通りである。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.25-2.47 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.42 (2H, brs), 3.79 (2H, brs), 7.30-7.58 (17H, m)

実施例 8

4-(2-{2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルフェニル]エチル}フェニル)-3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1,2,4-トリアゾール (化合物番号 42)

4-(2-{2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルフェニル]エチル}フェニル)-3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1,2,4-トリアゾール (1.09 g) をメタノール (30 ml) 中、10%パラジウム-炭素 (700 mg) を触媒として 3 日間接触還元 に付した。反応液を濾過後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、ヘキサン-酢酸エチルで結晶化し表題化合物を白色粉末として 1750 mg (67%) 得た。このものの NMR データは以下の通りである。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.20-2.65 (8H, m), 2.23 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.41 (2H, brs), 3.75 (2H, brs), 6.93 (2H, d, J=7.8Hz), 7.17-7.56 (15H, m)

又、上記実施例に於いて得られた化合物を含め本発明に係る新規なトリアゾール化合物の代表的な化合物の構造式をその物性と共に下記の表 1～8 に示す。また、実施例で記載した化合物以外の化合物の内、物性を無定形結晶と表示したものを中心にその NMR データも表 9～11 に併せて示す。なお、実施例に記載にした以外の化合物も、前記製造法及び実施例に記載の方法とほぼ同様にして、又はそれらに当業者に自明の若干の変法を適用して、容易に製造することができる。

なお、表中の記号は以下の意味を有する。

No：化合物番号

NMR：核磁気共鳴スペクトル、

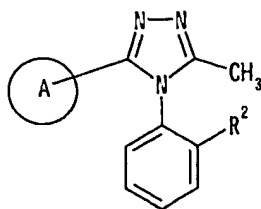
m.p.：融点、 Amorph.：無定形結晶、

Me：メチル、 Et：エチル、 Pr：プロピル、

iPr：イソプロピル、 Bn：ベンジル、

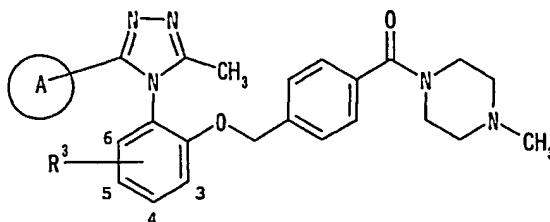
また、表中の置換基に付された「4-」、「5-」及び「6-」は、化学名に関わらず、表中の構造式に付された「4」、「5」、「6」の位置に置換基が結合していることを意味するものとする。

表 1



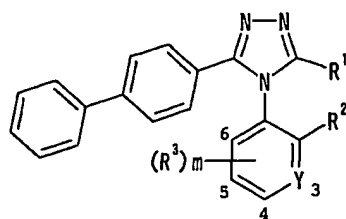
| No | Ring A | R ² | m.p. | No | Ring A | R ² | m.p. |
|----|--------|----------------|---------|----|--------|----------------|---------|
| 1 | | -OMe | 161-163 | 15 | | -OMe | 190-192 |
| 2 | | -OMe | 170-172 | 16 | | -OBn | 185-187 |
| 6 | | -OEt | 204-206 | 19 | | -OBn | 196-198 |
| 10 | | -OMe | 149-150 | 20 | | -OBn | Amorph. |
| 13 | | -OMe | 181-183 | 94 | | -OMe | 112-113 |
| 14 | | -OMe | 125-126 | 95 | | -OMe | 142-143 |
| No | Ring A | R ² | m.p. | | | | |
| 7 | | -OMe | 241-242 | | | | |
| 11 | | -OMe | 157-159 | | | | |
| 12 | | -OMe | Amorph. | | | | |
| 93 | | -OMe | 157-158 | | | | |

表 2



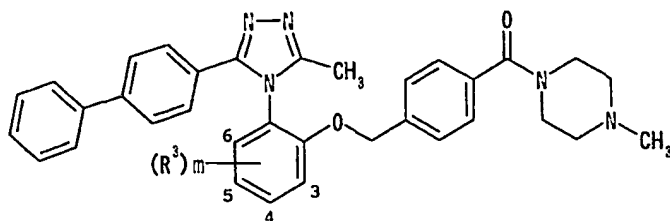
| No | Ring A | R ³ | m.p. | No | Ring A | R ³ | m.p. |
|----|--------|----------------|---------|----|--------|----------------|---------|
| 3 | | H | Amorph. | 17 | | 6-Me | Amorph. |
| 4 | | H | Amorph. | 18 | | 6-Me | Amorph. |
| 5 | | H | Amorph. | 21 | | 6-Me | Amorph. |
| No | Ring A | R ³ | m.p. | | | | |
| 8 | | H | Amorph. | | | | |
| 9 | | H | Amorph. | | | | |

表 3



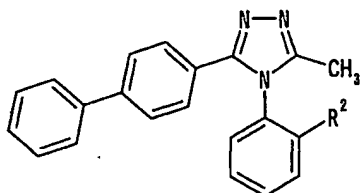
| No | R ¹ | R ² | R ³ | Y | m.p. | No | R ¹ | R ² | R ³ | Y | m.p. |
|----|----------------|----------------|----------------|----|---------|----|----------------|----------------|----------------|----|---------|
| 22 | H | -OMe | H | CH | 205-207 | 37 | Me | -Ph | H | CH | 190-191 |
| 23 | Et | -OMe | H | CH | 122-123 | 38 | Me | -iPr | H | CH | 164-165 |
| 24 | Pr | -OMe | H | CH | 145-146 | 39 | Me | -OBn | H | CH | 171-172 |
| 33 | Me | -OMe | H | CH | 183-184 | 40 | Me | -I | H | CH | 203-205 |
| 34 | Me | -OEt | H | CH | 153-155 | 43 | Me | -OH | H | CH | >300 |
| 35 | Me | -OPr | H | CH | 111-112 | 44 | Me | -OH | 6-Me | CH | 263-265 |
| 36 | Me | -Me | 4-Me, 6-Me | CH | 125-127 | 97 | Me | -OMe | H | N | 183-184 |

表 4



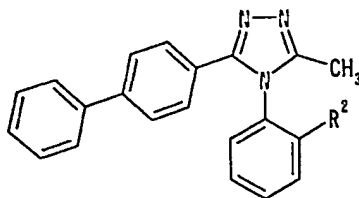
| No | R ³ | m.p. | No | R ³ | m.p. |
|----|-----------------------|---------|----|-------------------|---------|
| 25 | 5-SO ₂ -Et | 117-119 | 30 | 5-CN | 167-169 |
| 26 | 5-Me | 181-183 | 31 | 5-CF ₃ | 117-120 |
| 27 | 5-OMe | 89-91 | 32 | 5-NO ₂ | 136-138 |
| 28 | 5-Cl | 100-102 | 79 | 6-Me | 161-164 |
| 29 | 5-NH ₂ | 215-218 | 81 | H | 179-180 |

表 5



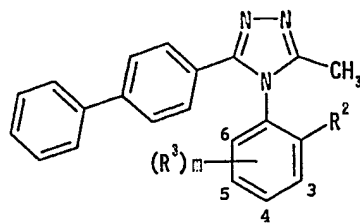
| No | R ² | m.p. | No | R ² | m.p. |
|----|---|---------|----|--|---------|
| 45 | $\text{--O--CH}_2\text{--C(=O)--O--Et}$ | 134-136 | 41 | $\text{--C}\equiv\text{C--C}_6\text{H}_4\text{--C(=O)--N(CH}_2\text{)}_6\text{N--CH}_3$ | 128-130 |
| 46 | $\text{--O--CH}_2\text{--C(=O)--OH}$ | 154-164 | 42 | $\text{--(CH}_2\text{)}_2\text{--C}_6\text{H}_4\text{--C(=O)--N(CH}_2\text{)}_6\text{N--CH}_3$ | 92-95 |
| 49 | $\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{N--C(=O)--O--Et}$ | 204-206 | 47 | $\text{--O--CH}_2\text{--C(=O)--N(CH}_2\text{)}_6\text{N--CH}_3$ | 178-180 |
| 50 | $\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{N--CH}_3$ | 98-99 | 48 | $\text{--O--CH}_2\text{--C(=O)--N(CH}_2\text{)}_6\text{N(CH}_2\text{)}_6\text{N(CH}_2\text{)}_6\text{N--CH}_3$ | Amorph. |
| 78 | $\text{--O--(CH}_2\text{)}_6\text{--C(=O)--N(CH}_2\text{)}_6\text{N}$ | Amorph. | 60 | $\text{--O--CH}_2\text{--C(=O)--NH--(CH}_2\text{)}_3\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{N--CH}_3$ | Amorph. |
| 87 | $\text{--O--(CH}_2\text{)}_6\text{--O--C}_6\text{H}_4\text{--NH}_2$ | Amorph. | 70 | $\text{--O--(CH}_2\text{)}_6\text{--NH--(CH}_2\text{)}_2\text{--N(CH}_2\text{)}_5$ | 73-73 |
| 88 | $\text{--O--(CH}_2\text{)}_6\text{--OH}$ | Oil | 77 | $\text{--O--(CH}_2\text{)}_5\text{--C(=O)--N(CH}_2\text{)}_6\text{N--CH}_3$ | Amorph. |

表 6



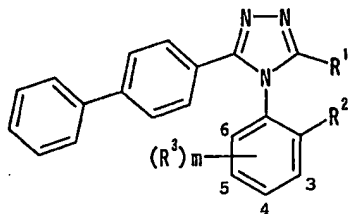
| No | R ² | m. p. | No | R ² | m. p. |
|----|----------------|---------|----|----------------|---------|
| 51 | | 115-116 | 63 | | 137-139 |
| 52 | | 127-128 | 64 | | 80-82 |
| 53 | | 103-104 | 65 | | 107-108 |
| 54 | | 96-97 | 66 | | 104-105 |
| 55 | | 67-68 | 67 | | 79-81 |
| 56 | | 70-71 | 71 | | Amorph. |
| 57 | | 87-88 | 72 | | Amorph. |
| 61 | | Amorph. | 74 | | 120-122 |
| 62 | | Amorph. | 75 | | Amorph. |
| 69 | | 98-100 | 76 | | Amorph. |
| 73 | | Amorph. | 83 | | 204-205 |
| 82 | | 82-84 | 84 | | 180-182 |
| | | | 85 | | 140-141 |
| | | | 86 | | 80-82 |

表 7



| No | R ² | R ³ | m.p. |
|----|---|----------------|---------|
| 58 | $\text{—O—(CH}_2\text{)}_6\text{—N—(CH}_2\text{)}_6\text{—N—CH}_3$ | 6-Me | Amorph. |
| 59 | $\text{—O—(CH}_2\text{)}_6\text{—N—(CH}_2\text{)}_7\text{—N—CH}_3$ | 6-Me | Amorph. |
| 68 | $\text{—O—(CH}_2\text{)}_6\text{—N—(CH}_2\text{)}_6\text{—N—(CH}_2\text{)}_6$ | 6-Me | 90-91 |
| 80 | $\text{—O—CH}_2\text{—C}_6\text{H}_4\text{—C(=O)—N—(CH}_2\text{)}_6\text{—N—(CH}_2\text{)}_6$ | 6-Me | 147-150 |

表 8




| No | R ¹ | R ² | R ³ | m.p. |
|----|----------------|---|--|---------|
| 89 | Me | H | 4-OH | 290-292 |
| 90 | Me | H | 3-OH | 277-279 |
| 91 | H | H | $\text{—O—(CH}_2\text{)}_6\text{—N—(CH}_2\text{)}_6\text{—N—CH}_3$ | 124-125 |
| 92 | H | H | $\text{—O—(CH}_2\text{)}_6\text{—N—(CH}_2\text{)}_6\text{—N—CH}_3$ | 85-87 |
| 96 | Me |  | | 148-150 |

表 9

| 化合物 | $^1\text{H-NMR } \delta \text{ (ppm)}$ |
|----------------|---|
| 3 | 2.14(3H, s), 2.31(3H, s), 2.46(2H, br s), 3.42(2H, br s), 3.79(2H, br s), 4.93-5.06(2H, m), 7.00-7.05(3H, m), 7.10(1H, dt, J=7.8, 1.0 Hz), 7.21(1H, dd, J=7.8, 1.9Hz), 7.31(3H, t, J=8.8Hz), 7.39(2H, dd, J=6.9, 1.9Hz), 7.48(1H, m)/CDCl ₃ |
| 4 | 2.33(6H, s), 2.49(2H, br s), 3.41(2H, br s), 3.79(2H, br s), 4.93-5.06(2H, m), 7.06(2H, d, J=8.3Hz), 7.11-7.17(2H, m), 7.23(1H, m), 7.32(2H, d, J=10.3Hz), 7.52(1H, m), 7.60-7.63(2H, m), 8.11(2H, d, J=9.3Hz)/CDCl ₃ |
| 5 | 2.27(3H, s), 2.32(3H, s), 2.47(2H, br s), 3.41(2H, br s), 3.79(4H, br s), 4.94-5.06(2H, m), 6.50-6.52(2H, m), 7.00-7.07(4H, m), 7.18-7.21(3H, m), 7.31(2H, d, J=8.3Hz), 7.43(1H, m)/CDCl ₃ |
| 8 | 1.66(3H, s), 2.25(3H, s), 2.32(3H, s), 2.45(2H, br s), 3.39(2H, br s), 3.75(2H, br s), 4.93-5.03(2H, m), 7.00-7.19(4H, m), 7.22(1H, m), 7.26-7.37(7H, m), 7.48(1H, m), 7.81(1H, br s), 7.91(1H, br s)/CDCl ₃ |
| 9 | 1.64(3H, s), 2.23(3H, s), 2.28(3H, s), 2.32(2H, br s), 2.44(2H, br s), 3.37(1H, br s), 3.77(1H, br s), 4.90-4.98(2H, m), 7.00-7.09(5H, m), 7.11-7.25(9H, m), 7.26(1H, m), 7.43(1H, m), 7.56(1H, br s), 7.71(1H, d, J=7.6Hz), 8.62(1H, br s)/CDCl ₃ |
| 12 fumarate | 1.30-1.70(6H, m), 1.90-2.05(2H, m), 2.12(3H, s), 2.40-2.80(6H, m), 3.70(3H, s), 8.90-4.05(2H, m), 6.54(2H, s), 6.75-7.55(8H, m)/DMSO-d ₆ |
| 17 | 1.95(3H, s), 2.26(3H, s), 2.31(3H, s), 2.48(3H, s), 3.38(2H, br s), 3.76(2H, br s), 5.03(2H, m), 6.89(1H, d, J=0.9Hz), 6.92-7.00(2H, m), 7.10(2H, d, J=6.9Hz), 7.26-7.44(3H, m), 7.51(2H, m), 7.82(2H, dd, J=6.9, 2.0Hz)/CDCl ₃ |
| 18 | 1.95(3H, s), 2.26(3H, s), 2.31(3H, s), 2.45(2H, br s), 2.74(3H, s), 3.38(2H, br s), 3.76(2H, br s), 4.98-5.08(2H, m), 6.91-7.00(2H, m), 7.04(2H, d, J=8.3Hz), 7.28-7.37(4H, m), 7.48(2H, dd, J=6.9, 1.9Hz), 7.77(2H, dd, J=6.9, 1.9Hz)/CDCl ₃ |

表 1 0

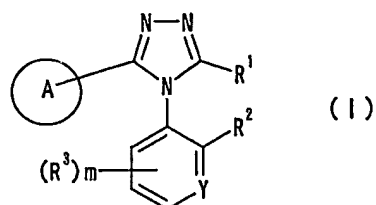
| 化合物 | $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm) |
|-----------------|--|
| 2 0 | 1. 22(3H, t, J=7. 4Hz), 2. 31(3H, s), 2. 62(2H, q, J=7. 8Hz), 4. 97-5. 10 (2H, m), 6. 96(1H, d, J=0. 9Hz), 7. 00-7. 29(8H, m), 7. 33-7. 38(3H, m), 7. 47-7. 55(3H, m)/CDCl ₃ |
| 2 1 | 2. 05(3H, s), 2. 27(3H, s), 2. 32(3H, s), 2. 43(2H, br s), 3. 36(2H, br s), 3. 75(2H, br s), 5. 05(2H, m), 6. 80(1H, d, J=3. 9Hz), 6. 88(1H, d, J=7. 9Hz), 7. 03(1H, d, J=7. 9Hz), 7. 08-7. 11(3H, m), 7. 26-7. 44(6H, m), 7. 50-7. 53(2H, m)/CDCl ₃ |
| 4 8 fumarate | 1. 25-1. 90(10H, m), 2. 24(3H, s), 2. 45-3. 00(5H, m), 3. 65-3. 80(2H, m), 4. 30-4. 40(2H, m), 4. 92(1H, d, J=15Hz), 5. 04(1H, d, J=15Hz), 6. 56(2H, s), 7. 00-7. 70(13H, m)/DMSO-d ₆ |
| 5 1 | 1. 01-1. 12(2H, m), 1. 16-1. 29(2H, m), 1. 37-1. 48 (2H, m), 2. 04-2. 21 (10H, m), 2. 10(3H, s), 2. 16(3H, s), 3. 81-4. 01(2H, m), 7. 12(1H, t, J=7. 7Hz), 7. 27(1H, d, J=8. 1Hz), 7. 34-7. 56(7H, m), 7. 63-7. 67(4H, m) |
| 5 5 | 1. 20(6H, brs), 1. 36-1. 44(2H, m), 1. 50-1. 57(2H, m), 2. 24-2. 30(4H, m), 2. 28 (3H, s), 2. 29(3H, s), 2. 43(6H, brs), 3. 80-3. 87(1H, m), 3. 90-3. 98(1H, m), 7. 02-7. 06(2H, m), 7. 16(1H, dd, J=1. 8Hz, 8. 1Hz), 7. 31-7. 56(10H, m)/CDCl ₃ |
| 5 8 | 1. 15-1. 20(6H, m), 1. 47-1. 67(4H, m), 1. 91-2. 00(2H, m), 1. 99(3H, s), 2. 25(3H, s), 2. 83(3H, s), 3. 03(1H, brs), 3. 40-3. 70(4H, m), 3. 98-4. 07(3H, m), 7. 06(1H, d, J=7. 8Hz), 7. 19(1H, d, J=8. 7Hz), 7. 37-7. 54 (6H, m), 7. 69-7. 75(4H, m)/DMSO |
| 5 9 | 1. 13-1. 18(4H, m), 1. 51-1. 60(4H, m), 1. 96(3H, s), 2. 14(2H, brs), 2. 26(3H, s), 2. 77(3H, s), 2. 98(2H, brs), 3. 18-3. 77(8H, m), 7. 06(1H, d, J=7. 5Hz), 7. 18(1H, d, J=8. 4Hz), 7. 36-7. 53(13H, m), 11. 40-11. 55 (1H, m), 11. 66-11. 84(1H, m)/DMSO |
| 6 0 | 1. 53(2H, quint, J=7. 0Hz), 2. 19(2H, t, J=7. 0Hz), 2. 24-2. 42(8H, m), 2. 25(3H, s), 2. 33(3H, s), 3. 12(2H, quart, J=7. 0Hz), 4. 25(1H, d, J=14. 6Hz), 4. 37(1H, d, J=14. 6Hz), 5. 80(1H, t, J=7. 0Hz), 6. 99(1H, brd, J=8. 4Hz), 7. 23(1H, brd, J=7. 8Hz), 7. 321-7. 58(11H, m)/CDCl ₃ |

表 1 1

| 化合物 | $^1\text{H-NMR } \delta \text{ (ppm)}$ |
|-------------|--|
| 6 1 3HCl | 0.90-1.20(6H, m), 1.25-1.70(2H, m), 2.40(3H, s), 2.75-3.00(4H, m), 3.20-3.55(4H, m), 3.80-4.05(2H, m), 4.50-4.65(2H, m), 6.70-6.80(1H, m), 7.10-7.80(13H, m), 8.80-8.45(2H, m), 11.41(1H, br)/DMSO- d_6 |
| 6 2 3HCl | 0.90-1.20(6H, m), 1.25-1.70(2H, m), 2.36(3H, s), 2.80-3.20(4H, m), 3.40-3.75(4H, m), 3.80-4.05(2H, m), 4.35-4.55(2H, m), 6.69-8.15(17H, m)/DMSO- d_6 |
| 6 8 | 1.16-1.22(4H, m), 1.36-1.46(4H, m), 1.52-1.60(8H, m), 1.71-1.85(4H, m), 2.16-2.21(3H, m), 2.29(3H, m), 2.48(4H, brt, J=5.3Hz), 2.85-2.95(2H, m), 3.80-3.87(1H, m), 3.91-3.98(1H, m), 7.02-7.06(2H, m), 7.16(1H, dd, J=1.7Hz, 8.0Hz), 7.31-7.56(10H, m)/CDCl $_3$ |
| 7 1 2HCl | 0.90-1.75(9H, m), 2.30(3H, s), 2.50-2.75(2H, m), 3.00-3.15(2H, m), 3.80-4.05(2H, m), 7.10-7.80(13H, m), 8.79(1H, br), 9.02(1H, br)/DMSO- d_6 |
| 8 2 | 2.28-2.46(4H, m), 2.29(3H, s), 2.31(3H, s), 3.35(2H, brs), 3.75(2H, brs), 4.95(1H, d, J=12.0Hz), 5.05(1H, d, J=12.0Hz), 7.01(1H, d, J=6.6Hz), 7.10(2H, t, J=9.0Hz), 7.22-7.58(14H, m)/CDCl $_3$ |
| 8 3 | 2.34(3H, s), 4.91(1H, d, J=14 Hz), 5.05(1H, d, J=14Hz), 6.84(1H, d, J=5Hz), 6.96(1H, d, J=8Hz), 7.10-7.60(14H, m), 8.45(1H, t, J=5Hz)/CDCl $_3$ |
| 8 4 | 1.70-1.90(2H, m), 2.32(3H, s), 2.34-2.52(2H, m), 3.70-3.95(2H, m), 6.87(1H, d, J=5Hz), 6.98(1H, d, J=8Hz), 7.11(1H, t, J=7Hz), 7.30-7.60(14H, m), 8.38(1H, t, J=5Hz)/CDCl $_3$ |
| 8 5 | 1.75-1.95(2H, m), 2.32(3H, s), 2.30-2.60(2H, m), 3.75-4.00(2H, m), 6.95-7.60(15H, m), 8.30(1H, s), 8.39(1H, d, J=5Hz)/CDCl $_3$ |
| 8 7 2HCl | 1.05-1.70(8H, m), 2.35(3H, s), 3.85-4.05(2H, m), 6.95-7.75(17H, m)/DMSO- d_6 |
| 8 8 | 1.10(8H, m), 2.30(3H, s), 3.54(2H, t, J=6Hz), 3.80-4.00(2H, m), 7.00-7.60(13H, m)/CDCl $_3$ |

請 求 の 範 囲

1. 下記一般式 (I) で示されるトリアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体を含むことを特徴とする医薬組成物。



(式中の記号は以下の意味を示す。)

A 環：a) ハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキル基若しくは $-X-R^4$ で示される基から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていて、
もよいベンゼン環、又は、

b) アリール基で置換されていてよいチオフエン環、

R^1 ：水素原子又は低級アルキル基、

R^2 ：水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてよいアルコキシ基、置換されていてよい低級アルキル基、置換されていてよい低級アルキニル基、置換されていてよいアミノ基

R^3 ：水素原子、ハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル、 $-O-$ 低級アルキル基、
又は R^2 基と一体となってシクロアルキル環を形成してもよい

Y：CH 又は N

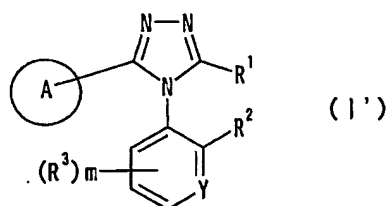
X：単結合、 $-NH-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CS-NH-$ 、 $-(CH_2)_k-O-$ 、又は、 $-O-(CH_2)_k-$ 基

R^4 ：低級アルキル又はアリール基で置換されていてよいアリール基；低級アルキル基で置換されていてよい 5 乃至 6 員ヘテロアリール基；低級アルキル基で置換されていてよい 3 乃至 8 員飽和ヘテロ環基；

m : 1 ~ 3 の整数

k : 0 ~ 5 の整数

2. バソプレシン V_{1A} 受容体拮抗剤である請求の範囲第 1 項記載の医薬組成物。
3. 下記一般式 (I') で示されるトリアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



(式中の記号は以下の意味を示す。)

A 環 : a) ハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキル基若しくは $-X-R^4$ で示される基から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環、又は、

b) アリール基で置換されていてもよいチオフェン環、

R^1 : 水素原子又は低級アルキル基、

R^2 : 水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルキニル基、置換されていてもよいアミノ基

R^3 : 水素原子、ハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル、 $-O-$ 低級アルキル基、又は R^2 基と一体となってシクロアルキル環を形成してもよい

Y : CH 又は N

X : 単結合、 $-NH-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CS-NH-$ 、 $-(CH_2)_k-O-$ 、又は、 $-O-(CH_2)_k-$ 基

R^4 : 低級アルキル又はアリール基で置換されていてもよいアリール基；低級アルキル基で置換されていてもよい 5 乃至 6 員ヘテロアリール基；低級アルキル基で置換されていてもよい 3 乃至 8 員飽和ヘテロ環；

m : 1 ~ 3 の整数

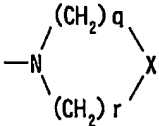
k : 0 ~ 5 の整数

但し、A環がビフェニル基でR¹基がメチル基、YがCH、mが1、R³基が水素原子、且つ、R²基がメトキシ基である化合物を除く。)

4. R²基が、

1) 式 $-R^5$ 、 $-O-(CH_2)_p-R^5$ 、 $-NH-(CH_2)_p-R^5$ 、 $-CO-(CH_2)_p-R^5$ 、 $-CO-O-(CH_2)_p-R^5$ 及び $-CO-NH-(CH_2)_p-R^5$ で示される基から選択される置換基を有する、アルコキシ、低級アルキル又は低級アルキニル基；

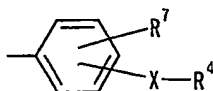
〔ここで、R⁵は i) 水素原子、又は、ii) アリール、5乃至6員ヘテロアリール若しくは3乃至8員飽和ヘテロ環基（これらの環基は更にハロゲン原子、アミノ、ニトロ、シアノ、低級アルキル、 $-O$ -低級アルキル、 $-COO$ -低級アルキル、 $-CO$ -3乃至8員飽和ヘテロ環、 $-CO$ -3乃至8員飽和ヘテロ環-3乃至8員飽和ヘテロ環、 $-CO$ -3乃至8員飽和ヘテロ環-低級アルキル、アリール、5乃至6員ヘテロアリール、又は、低級アルキル基で置換されていても良い3乃至8員飽和ヘテロ環基、で置換されていてもよい）であり、pは0~4の整数である〕；或いは、

2) 式  で示される基；

（ここで、XはCH-R⁶、N-R⁶、O又はSであり、R⁶は低級アルキル、 $-O$ -低級アルキル、 $-COO$ -低級アルキル、 $-CO$ -3乃至8員飽和ヘテロ環-低級アルキル、アリール、5乃至6員ヘテロアリール又は3乃至8員飽和ヘテロ環基であり、q, rは1~3の整数である）；

である請求の範囲第3項記載のトリアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

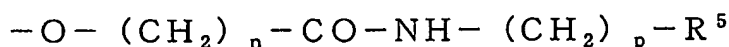
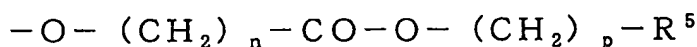
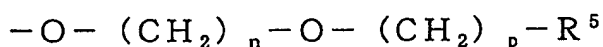
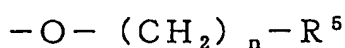
5. A環が式



で示される基である請求の範囲第4項記載のトリアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

(ここで、X、R⁴は前記の通りであり、R⁷は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ又は低級アルキル基)

6. YがCHで、R²基が以下の式で示される基から選択される基である請求の範囲第5項記載のトリアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



(ここで、R⁵、pは前記の通りであり、nは1~12の整数である)

7. A環が4-ビフェニル環であり、R¹がメチル基であり、R²が $-O-(CH_2)_n-R^5$ で示される基である請求の範囲第6項記載のトリアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

8. 4-(2-ベンジルオキシフェニル)-3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール、

4-{2-[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ペンチルオキシ]フェニル}-3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール、

4-{2-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ヘキシルオキシ]フェニル}-3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール、

4-{2-[7-(4-メチルピペラジン-1-イル)ヘプチルオキシ]フェニル}-3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール

ル、

4- {2- [8- (4-メチルピペラジン-1-イル) オクチルオキシ] フェニル} - 3- (4'-ピフェニル) - 5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール、

4- {2- [6- (4-メチルピペラジン-1-イル) ヘキシルオキシ] - 6-メチルフェニル} - 3- (4'-ピフェニル) - 5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール、

4- {2- [6- (4-メチルホモピペラジン-1-イル) ヘキシルオキシ] - 6-メチルフェニル} - 3- (4'-ピフェニル) - 5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール、

4- [2- (6-ピペリジノヘキシルオキシ) フェニル] - 3- (4'-ピフェニル) - 5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール、

4- {2- [6- (4-ピペリジノピペリジン-1-イル) ヘキシルオキシ] フェニル} - 3- (4'-ピフェニル) - 5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール、

4- {2- [6- (4-ピペリジノピペリジン-1-イル) ヘキシルオキシ] - 6-メチルフェニル} - 3- (4'-ピフェニル) - 5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール、

4- {2- [4- (4-ピペリジル) プロキシ] フェニル} - 3- (4'-ピフェニル) - 5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール、

4- {2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニルフェニル] メトキシ-6-メチルフェニル} - 3- (4'-ピフェニル) - 5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール、

4- {2- [4- (4-ピペリジノピペリジン-1-イル) カルボニルフェニル] メトキシ-6-メチルフェニル} - 3- (4'-ピフェニル) - 5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール、

4- {2- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニルフェニル] メトキシフェニル} - 3- (4'-ピフェニル) - 5-メチル-1, 2, 4-

トリアゾール、
4 - { 2 - [3 - (3 - ピリジル) プロピル] フェニル } - 3 - (4' - ビフェニル) - 5 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール、又は、これらの製薬学的に許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00668

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D239/08, C07D401/04, C07D409/04, C07D403/10,
C07D417/10, A61K31/4196, A61K31/427, A61K31/4427,
A61P7/10, A61P13/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D239/08, C07D401/00, C07D403/00, C07D409/00,
C07D417/10, A61K31/4196, A61K31/427, A61K31/4427,
A61P7/10, A61P13/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| EX | JP, 2000-63363, A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 29 February, 2000 (29.02.00), Full text (Family: none) | 1-8 |
| A | EP, 608858, A1 (DR.KARL THOMAE GMBH), 26 January, 1994 (26.01.94), page 25, Beispiel 5(1), (2), compounds & JP, 7-2851, A & DE, 4302051, A1 & CN, 1097753, A | 1-8 |
| A | FRANCOISE CLEMENCE et. al., "Synthese et activite analgesique dans la serie des triazoles -1,2,4" European Jouenal of Medicinal Chemistry-Chim.Ther. vol.20 (No.3) pp.257-266 (1985) | 1-8 |
| A | EP, 335144, A1 (BOEHRINGER INGELHEIM K.G.), 04 October, 1989 (04.10.89), Full text & DE, 3808283, A1 & JP, 1-275571, A | 1-8 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 April, 2000 (25.04.00)

Date of mailing of the international search report
02 May, 2000 (02.05.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D239/08, C07D401/04, C07D409/04, C07D403/10,
C07D417/10, A61K31/4196, A61K31/427, A61K31/4427,
A61P7/10, A61P13/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D239/08, C07D401/00, C07D403/00, C07D409/00,
C07D417/10, A61K31/4196, A61K31/427, A61K31/4427,
A61P7/10, A61P13/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| EX | JP, 2000-63363, A (山之内製薬株式会社) 29.2月, 2000 (29.02.00) 全文献参照。 (ファミリーなし) | 1-8 |
| A | EP, 608858, A1 (DR. KARL THOMAE GMBH) 26.1月. 1994 p25 Beispiel 5(1), (2) の化合物 & JP, 7-2851, A & DE, 4302051, A1 & CN, 1097753, A | 1-8 |
| A | FRANCOISE CLEMENCE et. al. "Synthese et activite analgesique d ans la serie des triazoles -1, 2, 4" | 1-8 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25.04.00

国際調査報告の発送日

02.05.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一



4P 7822

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| A | European Jouenal of Medicinal Chemistry-Chim. Ther. vol. 20 (No. 3) p257-266 (1985) E P, 3 3 5 1 4 4, A 1 (BOEHRINGER INGELHEIM K. G.) 04. 10月. 1989 (04. 10. 89) 全文献参照。 & D, 3808283, A1 & JP, 1-275571, A | 1 - 8 |